

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 401/12, A61K 31/47, C07D 405/12, 217/06, 403/12, 413/12</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/08165</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. März 1997 (06.03.97)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03679</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 21. August 1996 (21.08.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 30 996.0 23. August 1995 (23.08.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KUCZNIERZ, Ralf [DE/DE]; Lenaustrasse 38, D-68167 Mannheim (DE). VON DER SAAL, Wolfgang [DE/DE]; Wachenbergstrasse 9, D-69469 Weinheim (DE). LEINERT, Herbert [DE/DE]; Essigkamm 11, D-64646 Heppenheim (DE). GRAMS, Frank [DE/DE]; In den alten Wiesen 55, D-68219 Mannheim (DE). STEGMEIER, Karlheinz [DE/DE]; Kirchbergstrasse 17, D-64646 Heppenheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p>		
<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p style="text-align: center;">Veröffentlicht</p> <p style="text-align: center;"><i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>		
<p>(54) Title: NEW CYCLIC GUANIDINES, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND MEDICAMENTS</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE CYCLISCHE GUANIDINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND ARZNEIMITTEL</p> <p>(57) Abstract</p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;"> <p>Compounds are disclosed having the formula (I), in which R¹, R², R³ independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, a hydroxyalkyl group, an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, an alkoxy group, an aralkyloxy group, an alkenyloxy group, an alkinyloxy group, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group, an alkenyloxycarbonyl group, an alkinyloxycarbonyl group, a carboxyalkyl group, an alkyloxy-carbonylalkyl group, an alkenyloxycarbonylalkyl group or an alkinyloxycarbonylalkyl group; A stands for a straight- or branched-chain alkylene group that optionally bears substituents such as hydroxyl, carboxyl, alkoxycarbonyl groups or halogen atoms; X stands for a simple bond, an alkylene or alkylenoxy group; Y stands for a simple bond, a chalcogen atom or a carbonyl group; Z stands for a saturated or unsaturated, optionally substituted, heterocyclic or carbocyclic ring system, an optionally substituted amino group, an hydroxyl group, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group or an alkyl group; n equals 1 or 2; and m equals an integer from 0 to 4. Also disclosed are hydrates, solvates, physiologically tolerable salts of these compounds and their optical isomers, a process for preparing the same and medicaments that contain these compounds and are useful for treating thromboembolic diseases.</p> </div> <div style="flex: 1; text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> </div> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Verbindungen der Formel (I), in der R¹, R², R³ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Hydroxyalkylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Alkynylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Aralkyloxygruppe, eine Alkenyloxygruppe, eine Alkinyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylgruppe, eine Alkinyloxycarbonylgruppe, eine Carboxyalkylgruppe, eine Alkyloxycarbonylalkylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylalkylgruppe oder eine Alkinyloxycarbonylalkylgruppe bedeuten; A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe bedeutet, die gewünschtenfalls mit Substituenten wie Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxycarbonylgruppen oder Halogenatomen versehen ist; X eine Einfachbindung, eine Alkylene- oder Alkylenoxygruppe bedeutet; Y eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom oder eine Carbonylgruppe sein kann; Z ein gesättigtes oder ungesättigtes, gegebenenfalls substituiertes, heterocyclisches oder carbocyclisches Ringsystem, eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, eine Hydroxylgruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe oder eine Alkylgruppe bedeutet; n 1 oder 2 bedeutet und m eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 bedeutet, sowie Hydrate, Solvate, physiologisch verträgliche Salze davon und optische Isomere, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

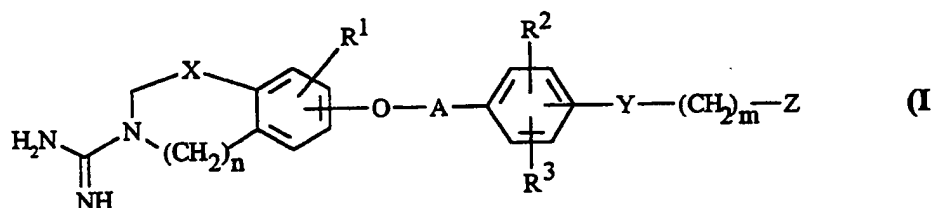
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

5 **Neue cyclische Guanidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel**

Die Erfindung betrifft neue cyclische Guanidine der allgemeinen Formel I

10



15

in der

18 R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine
 19 Hydroxygruppe, eine Hydroxyalkylgruppe, eine Alkylgruppe, eine
 20 Alkenylgruppe, eine Alkynylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Aralkyl-
 21 oxygruppe, eine Alkenyloxygruppe, eine Alkinyloxygruppe, eine Carb-
 22 oxygruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe, eine Alkenyloxycarbonyl-
 23 gruppe, eine Alkinyloxycarbonylgruppe, eine Carboxyalkylgruppe, eine
 24 Alkyloxycarbonylalkylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylalkylgruppe
 25 oder eine Alkinyloxycarbonylalkylgruppe sein können;

A

eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe bedeutet, die
 gewünschtenfalls mit Substituenten wie Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxy-
 carbonylgruppen oder Halogenatomen versehen ist;

- X eine Einfachbindung, eine Alkylen- oder Alkylenoxygruppe bedeutet;
- Y eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom oder eine Carbonylgruppe sein kann;
- 5 Z ein gesättigtes oder ungesättigtes, gegebenenfalls substituiertes, heterocyclisches oder carbocyclisches Ringsystem, eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, eine Hydroxylgruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe oder eine Alkylgruppe bedeutet;
- 10 n 1 oder 2 bedeutet und
- m eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 bedeutet,

15 sowie Hydrate, Solvate und physiologisch verträgliche Salze davon. Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomeren-gemische dieser Verbindungen.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen, Arzneimittel, die solche Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln.

20

Die cyclischen Guanidine der allgemeinen Formel I, ihre Solvate und ihre Salze greifen durch reversible Inhibierung von Faktor Xa in den Prozeß der Blutgerinnung ein und verhindern somit die Entstehung von Gerinnungsthromben. Sie können deshalb bei der Bekämpfung und Verhütung von Krankheiten, wie Thrombose, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose, verwendet werden.

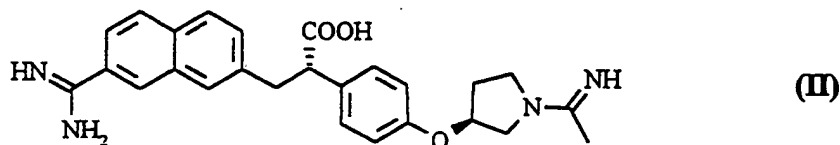
25

Faktor Xa ist eine Serinprotease des Gerinnungssystems, die die proteolytische Umwandlung von Prothrombin in Thrombin katalysiert. Thrombin, als letztes Enzym der Gerinnungskaskade, spaltet einerseits Fibrinogen zu Fibrin, das nach Quervernetzung mittels Faktor XIIIa zu einem unlöslichen Gel wird und die Matrix für einen Thrombus

30

bildet, andererseits aktiviert es durch Proteolyse seines Rezeptors auf den Blutplättchen die Plättchenaggregation und trägt auf diesem Weg ebenfalls zur Thrombusbildung bei. Bei der Verletzung eines Blutgefäßes sind diese Prozesse notwendig, um eine Blutung zu stoppen. Unter normalen Umständen sind keine meßbaren Thrombin-Konzentrationen im Blutplasma vorhanden. Ansteigen der Thrombinkonzentration kann zur Ausbildung von Thromben und damit zu thromboembolischen Krankheiten führen, die vor allem in den Industriestaaten sehr häufig auftreten. Durch Hemmung von Faktor Xa kann die Entstehung von Thrombin verhindert werden.

Kürzlich wurde berichtet, daß Amidinoarylpropansäure-Derivate wie (+)-(2S)-2-[4-[[[(3S)-1-Acetimidoyl-3-pyrrolidinyl]oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)]propansäure-Hydrochlorid-Pentahydrat (DX-9065a; Formel II) Faktor Xa-Inhibitoren sind (*J. Med. Chem.* 1994, 37, 1200-1207; *Thrombosis and Haemostasis* 1994, 71, 314-319; EP-0-540-051-A-1).



Die erfindungsgemäßen, neuen cyclischen Guanidine der allgemeinen Formel I sowie Hydrate, Solvate und physiologisch verträgliche Salze davon stellen wirksame Faktor Xa-Inhibitoren dar.

In der allgemeinen Formel I können die Substituenten R¹, R² und R³ gleich oder verschiedenartig sein.

Halogene als Substituenten R¹, R², R³ in der allgemeinen Formel I bedeuten Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome, bevorzugt jedoch Fluor-, Chlor- oder Bromatome.

Bedeutet R¹, R², R³ in der allgemeinen Formel I eine Hydroxyalkylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt

sind die Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl-, Hydroxybutyl-, Hydroxypentyl- und die Hydroxyhexylgruppe.

5 Bedeutet R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl-, *i*-Propyl-, *n*-Butyl-, *i*-Butyl-, *t*-Butyl-, Pentyl- und die Hexylgruppe.

10 Bedeutet R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkenylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt sind die Vinyl-, 1-Propenyl-, 2-Propenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 1-Butenyl-, 1-Pentenyl- und die 1-Hexenylgruppe.

15 Bedeutet R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkynylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt sind die Ethinyl- und die Propargylgruppe.

20 Alkoxygruppen als Substituenten R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I enthalten 1 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt sind die Methoxy-, Ethoxy-, *n*-Propyloxy-, *i*-Propyloxy-, *n*-Butyloxy-, *i*-Butyloxy-, *tert.*-Butyloxy-, Pentyloxy- und die Hexyloxygruppe.

25 Bedeutet R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I eine Aralkyloxygruppe, so enthält diese eine mit einer geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_6 -Alkylkette verknüpfte Phenylgruppe. Bevorzugt ist dabei die Benzyloxygruppe.

Alkenyloxygruppen als Substituenten R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I enthalten 2 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt sind die Vinyl- und Allyloxygruppe.

Alkinyloxygruppen als Substituenten R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I enthalten 2 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt ist die Propargyloxygruppe.

- 5 Alkoxy-carbonylgruppen als Substituenten R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I enthalten geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Methoxycarbonyl- und die Ethoxycarbonylgruppe.

- 10 Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 , R^2 , R^3 eine Alkenyloxycarbonylgruppe, so enthält diese geradkettige oder verzweigte Alkenyle mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist die Allyloxycarbonylgruppe.

- 15 Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 , R^2 , R^3 eine Alkinyloxycarbonylgruppe, so enthält diese geradkettige oder verzweigte Alkinyle mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist die Propargyloxycarbonylgruppe.

- 20 Carboxyalkylgruppen als Substituenten R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I enthalten Alkyle mit 1 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt sind die Carboxymethyl-, die Carboxyethyl- sowie die Carboxypropylgruppe.

- 25 Bedeutet R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkyloxycarbonylalkylgruppe, so sind unter den Alkylresten jeweils geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, zu verstehen. Bevorzugt sind die Methoxycarbonylmethyl-, Ethoxycarbonylmethyl-, Methoxycarbonylethyl-, Ethoxycarbonylethyl-, Methoxycarbonylpropyl- und die Ethoxycarbonylpropylgruppe.

- 30 Bedeutet R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkenyloxycarbonylalkylgruppe, so sind die Alkenylreste geradkettig oder verzweigt mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und die Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Allyloxycarbonylmethyl-, Allyloxycarbonylethyl- und die Allyloxycarbonylpropylgruppe.

Bedeutet R^1 , R^2 , R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkinyloxycarbonylalkylgruppe, so sind die Alkinylreste geradkettig oder verzweigt mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und die Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Propargyloxycarbonylmethyl-, Propargyloxycarbonylethyl- und die Propargyloxycarbonylpropylgruppe.

In der allgemeinen Formel I kann die mit A bezeichnete Gruppe eine Einfachbindung bedeuten oder eine Methylengruppe, die unsubstituiert oder mit einer Carboxylgruppe oder Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls Substituenten wie Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxycarbonylgruppen oder Halogenatomen tragen kann.

Alkoxycarbonylgruppen als Substituenten der Methylen- oder Alkylengruppe der Gruppe A enthalten geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Methoxycarbonyl- und die Ethoxycarbonylgruppe bevorzugt sind.

Halogene als Substituenten der geradkettigen oder verzweigten Alkylengruppe der Gruppe A können Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome, bevorzugt jedoch Chlor- oder Bromatome sein.

In der allgemeinen Formel I kann die mit X bezeichnete Gruppe eine Einfachbindung, eine Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen oder ein Methylenoxy-Fragment bedeuten.

In der allgemeinen Formel I kann Y eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom, insbesondere Sauerstoff oder ein Schwefel, oder eine Carbonylgruppe bedeuten.

Ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel I die Gruppe Z ein gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, so versteht man darunter ein Ringsystem mit 5 bis 7 Ringgliedern, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, bevorzugt Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Hexahydroazepin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Tetrahydrothiophen,

4,5-Dihydroimidazol, Pyrrol, Imidazol, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, 1*H*-Azepin, 3*H*-Azepin, 1,2-Diazepin, 1,4-Diazepin, Furan, Thiophen, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Pyrazol, Pyrollidinon, Imidazolidinon, Piperidinon, insbesondere Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, 4,5-Dihydroimida-
5 zol, Pyrrol, Imidazol. Ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel I die Gruppe Z ein gesättigtes oder ungesättigtes carbocyclisches Ringsystem, so versteht man darunter ein Ringsystem mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, oder Phenyl. Die heterocyclischen oder carbocyclischen Reste Z können gewünschtenfalls einen oder zwei Substituenten wie Nitril, Carboxyl, C₁-C₆-
10 Carboxyalkyl, C₁-C₆-Alkyloxycarbonyl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, Imino, C₁-C₆-Alkylimino, Carboxylimino, Amidino, Formimidoyl, C₁-C₆-Alkanimidoyl, C₃-C₆-Cycloalkanimidoyl, Benzimidoyl (ggfs. C₁-C₆-alkoxy-substituiert), C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkyloxycarbonyl, C₃-C₆-Alkenyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Carbamoyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylcarbamoyl, Aminocarbonyl, Mono-(C₁-
15 C₆)-alkylaminocarbonyl, Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl oder 1-(5,5-Dimethyl-3-oxo-cyclohexen-1-enyl, bevorzugt Carboxyl, C₁-C₆-Carboxyalkyl, C₁-C₆-Alkyloxycarbonyl-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, Amidino, Formimidoyl, C₁-C₆-Alkanimidoyl, C₃-C₆-Cycloalkanimidoyl, Benzimidoyl (ggfs. C₁-C₆-alkoxy-substituiert), C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkyloxycarbonyl, C₃-C₆-Alkenyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl,
20 1-(5,5-Dimethyl-3-oxo-cyclohexen-1-enyl tragen, wobei die Spezifizierung (C₁-C₆) jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen kennzeichnet, während (C₃-C₆) wahlweise für eine Cycloalkylgruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen stehen kann.

25

Bezeichnet die Gruppe Z in der allgemeinen Formel I eine Aminogruppe, so kann diese substituiert sein, und zwar mit einer oder zwei C₁-C₆-Alkylgruppen, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, mit einer oder zwei Aralkylgruppen, vorzugsweise Benzyl, mit einer C₁-C₆-Alkyloxycarbonylgruppe, vorzugsweise *t*-Butyloxycarbonyl, mit einer C₃-C₆-
30 Alkenyloxycarbonylgruppe, vorzugsweise Allyloxycarbonyl oder mit einer Aralkyloxycarbonylgruppe, vorzugsweise Benzyloxycarbonyl. Die Spezifizierung (C₁-C₆) steht hier jeweils für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

während (C₃-C₆) wahlweise eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen kennzeichnet.

Bezeichnet die Gruppe Z in der allgemeinen Formel I eine Alkoxycarbonylgruppe, so
5 kann diese geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen
enthalten wobei die Methoxycarbonyl- und die Ethoxycarbonylgruppe bevorzugt sind.

Bezeichnet die Gruppe Z in der allgemeinen Formel I eine Alkylkette, so ist diese gerad-
kettig oder verzweigt und enthält 1 bis 6 Kohlenstoffatome, die eine oder mehrere
10 Hydroxygruppen tragen kann, die ihrerseits unabhängig voneinander mit C₁-C₆-Alkyl-
gruppen, vorzugsweise Methyl oder mit Aralkylgruppen, vorzugsweise Benzyl oder mit
C₃-C₆-Alkenylgruppen, vorzugsweise Allyl, verethert sein können. Die Spezifizierung
(C₁-C₆) steht hier für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlen-
stoffatomen, während (C₃-C₆) wahlweise eine geradkettige oder verzweigte Alkenyl-
15 gruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen kennzeichnet.

Die Zahl n bedeutet 1 oder 2 und die Zahl m bedeutet eine ganze Zahl zwischen 0 und 4.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

20

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine
Benzyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Methoxycarbonyl- oder
eine Ethoxycarbonylgruppe bedeutet;

25 R², R³

gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-
gruppe, eine Methoxygruppe, eine Benzyloxygruppe, eine Carboxyl-
gruppe, eine Carboxymethylgruppe, eine Carboxyethylgruppe, eine
Carboxymethyloxygruppe, eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylgruppe,
eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylmethylgruppe, eine Methoxy- oder
30 Ethoxycarbonylethylgruppe, eine Methoxycarbonylmethyloxy- oder
Ethoxycarbonylmethyloxygruppe bedeuten;

- A eine Methylengruppe bedeutet, die gegebenenfalls mit einer Carboxyl-, Carboxymethyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl- oder Hydroxymethylgruppe substituiert sein kann;
- 5 X eine Einfachbindung, eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe oder das Fragment $-\text{CH}_2-\text{O}-$ bedeutet;
- Y ein Sauerstoffatom bedeutet;
- 10 Z einen 4-Tetrahydropyran-ylrest, einen 2-Tetrahydrofuran-ylrest, einen 3-Tetrahydrofuran-ylrest, eine Aminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Ethoxycarbonylgruppe, eine Guanidinogruppe, eine freie oder gegebenenfalls ethylenverbrückte Amidinogruppe, einen 4-Imidazol-ylrest, einen in 2-Stellung imino- oder ethoxycarbonylimino-substituierten 5-Hexahydropyrimidinrest bedeutet, oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 2-Pyrrolidin-ylrest oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 3-Pyrrolidin-ylrest oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 4-Piperidin-ylrest bedeutet, wobei der
- 15 Substituent eine Amidinogruppe, eine Formimidoylgruppe, eine Acetimidoylgruppe, eine Ethylimidoylgruppe, eine *n*-Butylimidoylgruppe, eine Cyclopropylimidoylgruppe, eine N-Methylacetimidoylgruppe, eine ggfs. C1-C6-alkoxy-substituierte Benzimidoylgruppe, eine Acetylgruppe, eine Allylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine tert.-Butyloxycarbonylgruppe, eine 1-(5,5-Dimethyl-3-oxo-cyclohex-1-enyl)-Gruppe oder eine N,N-Dimethylaminocarbonylgruppe sein kann;
- 20
- 25
- n 1 oder 2 und
- 30 m 0, 1, 2 oder 3 sein kann.

Unter den physiologisch verträglichen Salzen der allgemeinen Formel I versteht man beispielsweise Formiate, Acetate, Caproate, Oleate, Lactate oder Salze von Carbonsäuren mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Salze von Dicarbonsäuren und Tricarbonsäuren wie Citrate, Malonate und Tartrate oder Alkansulfonate mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen
5 oder p-Toluolsulfonate oder Salicylate oder Trifluoracetate oder Salze von physiologisch verträglichen Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure. Die Verbindungen der Formel I mit freier Carboxylgruppe können auch Salze mit physiologisch verträglichen Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumsalze,
10 wie das Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Tetramethylammoniumsalz.

Die Verbindungen der Formel I können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge der Herstellung erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I auftreten.

15

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomerengemische von Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I mit
20 geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, z.B. in Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

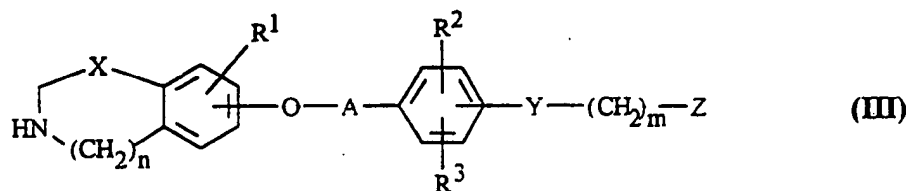
Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester
25 Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citratpuffer, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren untoxische Salze) und hochmolekulare Polymere wie flüssiges Polyethylenoxid zur
30 Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Poly-

ethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10-1500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2-3 mal pro Tag 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5-500 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch einmal pro Tag 1-2 Tabletten mit 20-700 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1-8 mal pro Tag oder durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei 50-2000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an sich bekannten Methoden.

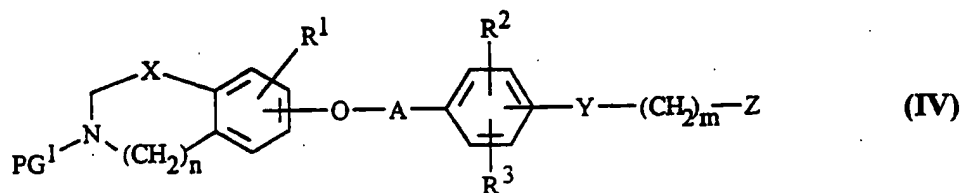
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden hergestellt, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R^1 - R^3 , A, X, Y, Z, n und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Guanylierungsreagenz wie beispielsweise 1H-Pyrazol-1-carboxamidin oder S-Methylthioharnstoff in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Toluol bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei 0 bis 30°C in Gegenwart einer Hilfsbase wie z. B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin zur Reaktion bringt.

Enthält die Verbindung der allgemeinen Formel III auch an anderen Stellen, beispielsweise in der Gruppe Z, eine freie Aminogruppe, so wird diese unter den Reaktionsbedingungen nach dem oben genannten Verfahren ebenfalls guanyliert.

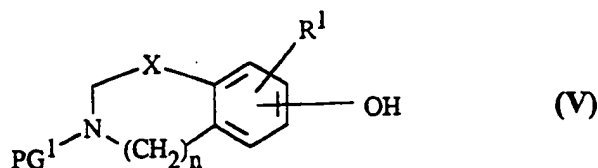
- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden hergestellt, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



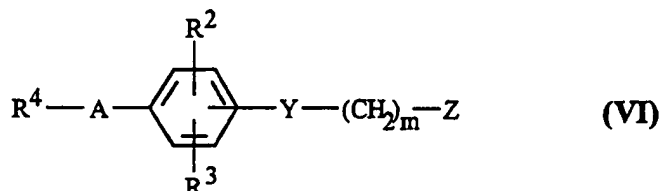
- 10 in der R^1 - R^3 , A, X, Y, Z, n und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und PG^1 eine Schutzgruppe wie die Benzyloxycarbonylgruppe, die t-Butyloxycarbonylgruppe oder die Allyloxycarbonylgruppe bedeutet, mit einem die Schutzgruppen abspaltenden Reagenz zur Reaktion bringt. Die Schutzgruppenabspaltung erfolgt nach den in der Peptidchemie üblichen Methoden durch saure Reagentien wie z.B. Bromwasserstoff
- 15 in Eisessig oder Trifluoressigsäure oder etherische HCl-Lösung oder hydrogenolytisch oder durch palladium- oder rhodiumkatalysierte Spaltung.

- Enthält die Verbindung der allgemeinen Formel IV auch an anderen Stellen, beispielsweise innerhalb der Gruppe Z, eine zu PG^1 analoge Gruppierung, so wird diese unter den
- 20 Reaktionsbedingungen nach dem oben genannten Verfahren ebenfalls abgespalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden hergestellt, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in der R^1 , PG^1 , X und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



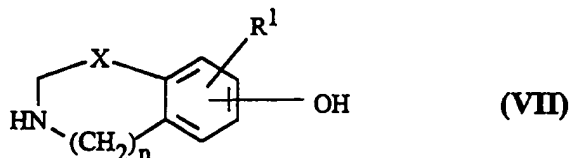
5

in der R^2 , R^3 , A, Y, Z, und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R^4 Halogen, Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Toluol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en oder Ethyldiisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 80°C, umsetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel VI werden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt.

15

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel V erfolgt nach den in der Peptidchemie gebräuchlichen Methoden durch Umsetzung von Verbindungen des Typs VII,



20

in der R^1 , X, und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen mit den entsprechenden Reagentien wie z. B. Di-tert.-butyldicarbonat oder Chlorameisensäureestern in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Wasser in Gegenwart von Basen wie Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, N-Methylmorpholin, Diisopropylethylamin, Triethylamin oder 1,5-

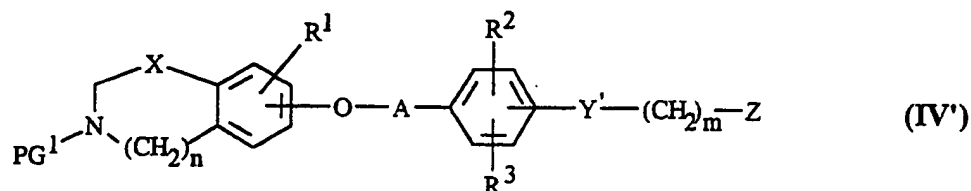
25

Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen Raumtemperatur und 50°C.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII erfolgt nach an sich
5 bekannten Verfahren der Heterocyclensynthese (2,3-Dihydro-1H-indole und 2,3,4,5-
Tetrahydro-1H-benzo[c]azepine: Ch. S. J. Walpole, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1942-
1954; 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline: J. M. Bobbitt, K. L. Khanna, J. M. Kiely, *Chem.*
Ind. 1964, 1950-1951; 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepine: H. Wikström, B.
Andersson, T. Elebring, S. Lagerkvist, G. Hallnemo, I. Pettersson, P.-Å. Jovall, K.
10 Svensson, A. Ekman, A. Carlsson, *J. Med. Chem.* 1992, 35, 3984-3990; 2,3,4,5-
Tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepine: A. H. Robins, DE 1695652, 29.04.1971).

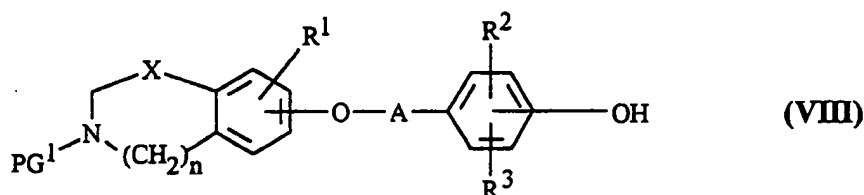
Verbindungen der allgemeinen Formel IV können auch durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der R^1 , PG^1 , X und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI, in der R^2 , R^3 , A, Y, Z, und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R^4 eine Hydroxylfunktion bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und Trimethyl- oder Triethylphosphit bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, erhalten werden.

Verbindungen des Typs IV',



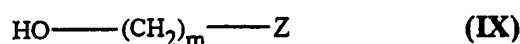
25

in der R¹-R³, A, X, Z, n, m und PG¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Y' ein Sauerstoffatom bedeutet können auch hergestellt werden, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



in der R¹-R³, A, X, PG¹ und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,

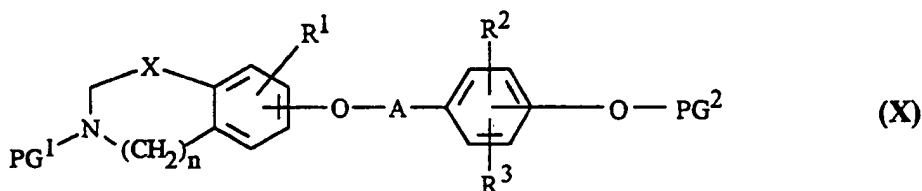
5



in der Z und m die oben angegebenen Bedeutungen haben in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und
 10 Trimethyl- oder Triethylphosphit bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, kondensiert.

Verbindungen der allgemeinen Formel IX, sind entweder käuflich oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (siehe z. B.: K. L. Bhat, D. M. Flanagan,
 15 M. M. Jouillé, *Synth. Commun.* 1985, 15, 587-598).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII stellt man her, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel X,

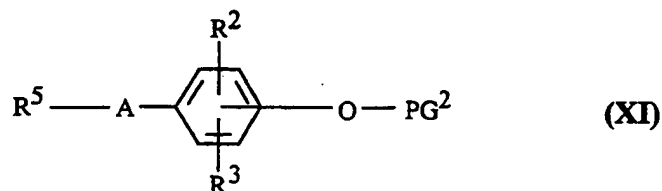


20

in der in der R¹-R³, A, X, PG¹, n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und PG² eine weitere Schutzgruppe wie z. B. die Methyl-, die Benzyl- oder die Allylgruppe sein kann, mit einem die Schutzgruppe PG² abspaltenden Reagenz zur Reaktion bringt. Die
 25 Schutzgruppenabspaltung erfolgt nach üblichen Methoden durch saure oder lewissaure Reagentien, wie z. B. Bromwasserstoff in Eisessig, Trifluoressigsäure, etherische HCl-

Lösung oder Bortrifluorid-Etherat, Titan-tetrachlorid, Trimethylsilyliodid oder hydro-
genolytisch oder durch palladium- oder rhodiumkatalysierte Spaltung und zwar in der
Weise, daß die Schutzgruppe PG¹ erhalten bleibt.

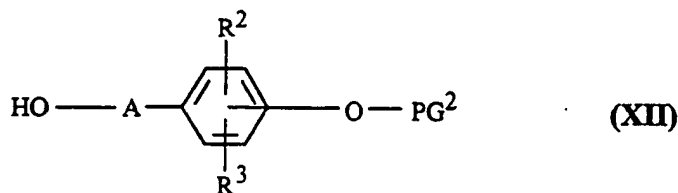
- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel X können hergestellt werden, indem man eine
Verbindung der allgemeinen Formel V mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI,



- 10 in der R², R³, A, PG² die oben angegebenen Bedeutungen haben und R⁵ eine
Abgangsgruppe wie Halogen, Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet, in einem inerten
Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon
oder Toluol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbo-
nat, 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en oder Ethyldiisopropylamin bei Temperaturen
15 zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen Raumtempe-
ratur und 100°C, umsetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel XI können nach bekannten Verfahren aus den
entsprechenden Alkoholen der allgemeinen Formel XII,

20

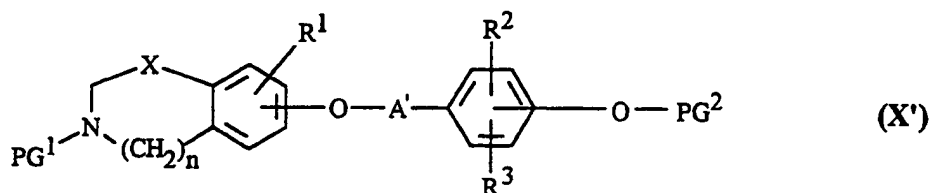


- in der R², R³, A, PG² die oben angegebenen Bedeutungen besitzen hergestellt werden,
beispielsweise, beispielsweise durch Chlorierung eines Alkohols der allgemeinen Formel
25 XII mittels Phosphorpentachlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol

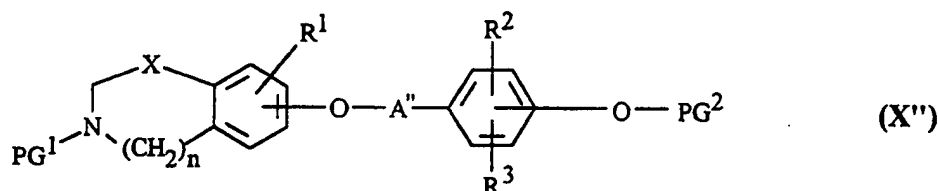
oder Mesitylen bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 60°C.

Verbindungen der allgemeinen Formel XII sind entweder käuflich oder literaturbekannt
5 oder können aus käuflichen oder literaturbekannten Vorstufen nach Standardmethoden hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel X',



in der R¹-R³, X, PG¹, PG², n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und A' eine hydroxymethylsubstituierte Methylengruppe ist, können auch hergestellt werden, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel X'',



in der R¹-R³, X, PG¹, PG², n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und A'' eine methoxy-, ethoxy- oder allyloxycarbonylsubstituierte Methylengruppe ist, durch basische
20 oder palladiumkatalysierte Verseifung und nachfolgender Reduktion der freien Carboxylfunktion mit milden Reduktionsmitteln wie z. B. Natriumborhydrid in inerten Lösungsmitteln wie Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan in den entsprechenden Alkohol überführt.

Gewisse Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nachträglich in andere
25 Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandeln.

Dies betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I, die in einem oder mehreren Fragmenten von R^1 - R^3 , A oder Z eine oder mehrere Carbonsäureesterfunktion tragen. Durch Standardmethoden wie z. B. durch wäßrige alkalische Hydrolyse oder durch Behandlung mit Trimethylsilyliodid bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur in inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder durch enzymatische Hydrolyse, beispielsweise in Gegenwart einer Esterase, können diese Verbindungen in Verbindungen der allgemeinen Formel I mit freien Carboxylgruppen umgewandelt werden.

10 Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen das Fragment A eine Allyloxycarbonylgruppe enthält. Durch übergangsmetallkatalysierte Spaltung, beispielsweise durch palladiumkatalysierte Allylabsplattung in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines Nucleophils wie z. B. 5,5-Dimethyl-cyclohexan-1,3-dion oder Piperidin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, erhält man die freie Carbonsäure.

Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen einer oder mehrere der Substituenten R^1 - R^3 eine oder mehrere Benzyloxygruppen enthält. Durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Palladium auf Kohle, wird die Benzylgruppe dabei durch das Wasserstoffatom ersetzt. Die Entfernung der Benzylgruppe gelingt auch durch Umsetzung mit einer starken Säure wie Trifluoressigsäure in Gegenwart von Mesitylen, Anisol oder Thioanisol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur oder durch Behandlung mit Lewissäuren wie BF_3 -Etherat in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol, Acetonitril, Diethylether oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und Siedepunkt des Lösungsmittels oder durch Behandlung mit Trimethylsilyliodid bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur in inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Chloroform.

30

Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen die Gruppe Z einen am Stickstoff allyloxycarbonyl-substituierten 2-Pyrrolidiny-Rest oder einen am Stick-

stoff allyloxycarbonyl-substituierten 3-Pyrrolidiny-Rest oder einen am Stickstoff allyloxycarbonyl-substituierten 4-Piperidiny-Rest bedeutet. Durch palladiumkatalysierte Reaktionen in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines Nucleophils wie z. B. 5,5-Dimethyl-cyclohexan-1,3-dion, Tributylzinnhydrid, Malonsäurediethylester oder Piperidin können je nach Wahl des Nucleophils oder der Reaktionstemperatur das entsprechende freie Amin, das N-allylsubstituierte Amin oder das N-(1-[5,5-dimethyl-3-oxo-cyclohex-1-enyl])-substituierte Amin erhalten werden.

Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen die Gruppe Z einen 2-Pyrrolidiny-Rest oder einen 3-Pyrrolidiny-Rest oder einen 4-Piperidiny-Rest bedeutet. Durch Umsetzung mit aliphatischen oder aromatischen Imidsäureestern-Hydrochloriden in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Diethylether, Ethanol, Dimethylformamid oder Dioxan in Gegenwart einer Hilfsbase wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder N-Methylmorpholin können die entsprechenden N-iminoalkyl- bzw. N-iminoaryl-substituierten Derivate der jeweiligen Ausgangsverbindung erhalten werden.

Zu reinen Enantiomeren der Verbindungen der Formel I kommt man entweder durch Racematspaltung (über Salzbildung mit optisch aktiven Säuren oder Basen), oder indem man in die Synthese optisch aktive Ausgangsstoffe einsetzt oder indem man enzymatisch hydrolysiert.

Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden:

1. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(1-imino-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure
2. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(1-imino-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
3. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(dimethyl-carbamoyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure

- 4 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(dimethyl-carbamoyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 5 5 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(1-methyl-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 6 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(1-methyl-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 10 7 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(cyclopropyl-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 8 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(cyclopropyl-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 15 9 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-hexyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 10 10 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-hexyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 20 11 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(imino-phenyl-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 25 12 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(imino-phenyl-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 13 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäure
- 30 14 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester

- 15 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure
- 16 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester
- 17 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl}-essigsäure
- 10 18 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 19 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäure
- 15 20 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester
- 21 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3H-imidazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäure
- 20 22 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3H-imidazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester
- 25 23 [4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure
- 24 [4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester
- 30 25 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-essigsäure

- 26 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester
- 27 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3-hydroxy-propoxy)-phenyl]-essigsäure
- 28 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3-hydroxy-propoxy)-phenyl]-essigsäureethylester
- 29 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-imino-hexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäure
- 30 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-imino-hexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
- 31 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-ethoxycarbonyl-imino-hexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäure
- 32 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-ethoxycarbonyl-imino-hexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
- 33 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-guanidino-ethoxy)-phenyl]-essigsäure
- 34 [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-guanidino-ethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester
- 35 [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure

- 36 [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 5 37 [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 38 [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 10
- 39 [(7-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy}-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin
- 15 40 [(7-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy}-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin
- 41 (Imino-{7-methoxy-8-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-benzyloxy]-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl}-methyl)-amin
- 20
- 42 (Imino-{7-methoxy-8-[4-(piperidin-4-yloxy)-benzyloxy]-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl}-methyl)-amin
- 43 [Imino-(7-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy}-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-methyl]-amin
- 25
- 44 [Imino-(7-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy}-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-methyl)-amin
- 30 45 [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäure

- 46 [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 47 [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 48 [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 49 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-[3-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäure
- 50 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-[3-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäureethylester
- 51 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[3-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäure
- 52 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[3-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäureethylester
- 53 [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 54 [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 55 [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 56 [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester

- 57 [(6-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy}-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin
- 58 [(6-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy}-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin
- 59 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[4-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäure
- 60 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[4-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäureethylester
- 61 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-[4-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäure
- 62 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-[4-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäureethylester
- 63 [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 64 [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 65 [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 66 [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 67 [(7-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy}-3,5-dihydro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl)-imino-methyl]-amin

- 68 [(7-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy}-3,5-dihydro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl)-imino-methyl]-amin
- 69 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 70 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 71 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 72 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 73 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 74 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 75 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 76 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 77 [(5-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy}-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-imino-methyl]-amin
- 78 [(5-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy}-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-imino-methyl]-amin

- 79 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäure
- 80 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäureethylester
- 81 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäure
- 82 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäureethylester
- 83 [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 84 [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 85 [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 86 [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 87 [(7-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy}-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin
- 88 [(7-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin
- 89 [(7-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin

- 90 [Imino-(7-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-amin
- 91 [Imino-(7-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-amin
- 92 (Imino-{7-[4-(piperidin-4-yloxy)-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl}-methyl)-amin
- 93 (Imino-{7-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl}-methyl)-amin
- 94 {3-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure
- 95 {3-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester
- 96 5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-benzoesäure
- 97 5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-benzoesäureethylester
- 98 {5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenyl}-essigsäure
- 99 {5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenyl}-essigsäureethylester
- 100 {5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenoxy}-essigsäure

- 101 {5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-
1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenoxy}-essigsäureethylester
- 102 3-{5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-
5 1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenyl}-propionsäure
- 103 3-{5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-
1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxymethyl]-phenyl}-propionsäureethylester
- 10 104 4-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-4-[2-(amino-imino-
methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-buttersäure
- 105 4-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-4-[2-(amino-imino-
methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-buttersäureethylester
- 15 106 2-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-2-[2-(amino-imino-
methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-ethanol
- 107 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-
20 [1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 108 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-
[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 25 109 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-
[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 110 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-
[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 30 111 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-
(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure

- 112 [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
- 113 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-
5 1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-essigsäure
- 114 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-
1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-essigsäureethylester
- 10 115 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 116 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
15
- 117 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 118 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-{4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
20
- 119 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäure
- 25 120 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester
- 121 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure
30
- 122 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester

- 123 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-
(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure
- 124 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-
5 (piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
- 125 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-
(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-essigsäure
- 10 126 [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-
(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
- 127 [(6-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy}-7-methoxy-3,4-
dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin
- 15 128 [(6-{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy}-7-methoxy-3,4-
dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin
- 129 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-3-hydroxy-phenyl}-[2-(amino-
20 imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure
- 130 {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-3-hydroxy-phenyl}-[2-(amino-
imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester
- 25 131 2-(Amino-imino-methyl)-7-{4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-
benzyloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäure
- 132 2-(Amino-imino-methyl)-7-{4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-
benzyloxy}-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäureethylester
- 30 133 2-(Amino-imino-methyl)-7-(1-{4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-
phenyl}-2-hydroxy-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäure

134 2-(Amino-imino-methyl)-7-(1-{4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-2-hydroxy-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäureethylester

5 **Beispiel 1:**

{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

10 1. 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

Zu einer Suspension von 16.4 g (0.079 mol) 7-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydroacetat (analog J. M. Bobbitt, K. L. Khanna, J. M. Kiely, *Chem. Ind.* 1964, 1950-1951) und 32.6 ml (0.235 mol) Triethylamin in 164 ml Methylenchlorid wird bei 5°C eine Lösung von 17.1 g (0.079 mol) Di-tert-butyl-dicarbonat
15 in 170 ml Methylenchlorid getropft. Nach 1-stdg. Rühren bei 5°C wird die entstandene klare Lösung eingeengt, der Rückstand in Essigester gelöst und nacheinander jeweils 3 x mit je 50 ml 1 N Essigsäure, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Einengen wird der
20 Rückstand mit Isohexan verrieben, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 17.5 g (0.070 mol; 88.9 %) der Titelverbindung mit Schmp. 140-142.5°C als weißen Feststoff.

25 2. (4-Benzyloxy-phenyl)-chlor-essigsäureethylester

Eine Lösung von 14.3 g (4-Benzyloxy-phenyl)-hydroxy-essigsäureethylester (0.050 mol) in 250 ml Methylenchlorid wird bei 5° mit 10.4 g Phosphorpentachlorid (0.050 mol) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert
30 (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9:1). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 13.0 g (0.043 mol; 85.3%) der Titelverbindung als gelben, kristallinen Feststoff mit Schmp. 45-47°C.

3. 7-[(4-Benzyloxy-phenyl)-ethoxycarbonyl-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

5 Eine Lösung von 11.4 g (4-Benzyloxy-phenyl)-chlor-essigsäureethylester (0.037 mol) und 7.5 g (0.030 mol) 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester in 150 ml Acetonitril wird mit 8.4 g (0.060 mol) Kaliumcarbonat versetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird das Filtrat eingengt und der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9:1, 8:2, 7:3). Nach Einengen der entsprechenden
10 Säulenfraktionen erhält man 15.2 g (97.9%) der Titelverbindung als weißen, kristallinen Feststoff mit Schmp. 85-87°C.

4. 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

15

10.8 g (0.020 mol) 7-[(4-Benzyloxy-phenyl)-ethoxycarbonyl-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester werden in 200 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 2.0 g Palladium/Kohle (10%) unter Normaldruck 3 h bei Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 480 ml Wasserstoff wird vom
20 Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält als Rückstand 7.8 g (0.018 mol; 91.2 %) der Titelverbindung als weißen, kristallinen Feststoff mit Schmp. 152-155 °C.

5. 7-[[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonyl-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

25

Eine Lösung von 4.3 g (0.010 mol) 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, 2.2 g (0.011 mol) 4-Hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (analog K. L. Bhat, D. M. Flanagan, M. M. Jouillé, *Synth. Commun.* 1985, 15, 587-598) und 3.3 g (0.013
30 mol) Triphenylphosphin in 100 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C mit 2.0 ml (0.013 mol) Azodicarbonsäurediethylester versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9:1, 8:2, 7:3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 4.6 g (0.0075 mmol; 75.3%) der Titelverbindung als gelbes Öl. EI-MS: 610 (M^+).

5

6. [4-(Piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

10 Eine Lösung von 4.6 g (0.0075 mol) 7-{[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonyl-methoxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester in 50 ml Ethanol wird bei 5°C mit 50 ml etherischer HCl-Lösung versetzt und anschließend 5 h bei 5°C gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Diethylether wird der ausgefallene, weiße Feststoff abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 2.6 g (0.0054 mol; 71.7%). Schmp.: 215-222°C.

15

7. {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

20 Eine Lösung von 1.65 g (0.0034 mol) [4-(Piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäureethylester-dihydrochlorid und 2.00 g (0.0136 mol) 1H-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (Lit.: M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2497-2502) in 2.5 ml Dimethylformamid wird bei 5°C mit 9.3 ml (0.0544 mol) Diisopropylethylamin versetzt. Nach 48-stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird 4 x mit je 25 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird in 25 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃OH 8:2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen i. Vak. (10⁻² Torr) erhält man 1.5 g (0.0026 mol; 77.7 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff mit
25
30 Schmp. 120°C.

Beispiel 2:

{4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure-dihydrochlorid

5

Eine Lösung von 567 mg (0.0010 mol) {4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure-ethylester-dihydrochlorid wird in einer Mischung aus 10 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst und bei 5°C mit 4 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach 1-stdg. Rühren bei
 10 Raumtemperatur wird mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 7:3, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 400 mg (0.0007 mol; 74.1 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff mit Schmp. 95°C.

15

Beispiel 3:

{4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

20

1. 7-{[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonyl-methoxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

25

Eine Lösung von 3.90 g (0.0091 mol) 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, 1.87 g (0.0100 mol) (R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (analog K. L. Bhat, D. M. Flanagan, M. M. Jouillé, *Synth. Commun.* 1985, 15, 587-598) und 3.60 g (0.0137 mol) Triphenylphosphin in 75 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C mit 2.15 ml (0.0137 mol) Azodicarbonsäurediethylester versetzt und 24 h bei Raum-
 30 temperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9:1, 8:2, 7:3).

Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 2.20 g (0.0037 mol; 40.5 %) der Titelverbindung als farbloses Öl. EI-MS: 596 (M^+).

2. [4-(Pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

Eine Lösung von 2.20 g (0.0037 mol) 7-{[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonyl-methoxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester in 25 ml Ethanol wird bei 5°C mit 50 ml etherischer HCl-Lösung versetzt und anschließend 5 h bei 5°C gerührt. Nach Zugabe von 25 ml Ether wird der ausgefallene, hellbraune Feststoff abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 0.80 g (0.0017 mol; 45.9 %). Schmp.: 50°C.

3. {4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

Eine Lösung von 0.80 g (0.0017 mol) [4-(Pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäureethylester-dihydrochlorid und 1.00 g (0.0068 mol) 1-H-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (Lit.: M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2497-2502) in 1.5 ml Dimethylformamid wird bei 5°C mit 4.7 ml (0.0272 mol) Diisopropylethylamin versetzt. Nach 48-stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird 4 x mit je 20 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃OH 8:2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 0.50 g (0.0009 mol; 52.9 %) der Titelverbindung als leicht gelblichen Feststoff mit Schmp. 90°C.

Beispiel 4:

{4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure-dihydrochlorid

- 5 Eine Lösung von 280 mg (0.0005 mol) {4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl}-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid wird in einer Mischung aus 10 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst und bei 5°C mit 4 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach 2-stdg. Rühren
10 bei 5°C wird mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 8:2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 180 mg (0.00034 mol; 68.5 %) der Titelverbindung als hellbraunen Feststoff mit Schmp. >155°C
15 (Zersetzung).

Beispiel 5:

3-(S)-{4-[(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-ethoxycarbonyl-methyl]-phenoxy}-pyrrolidin-1-carbonsäure-allylester, Hydrochlorid

1. 3-(R)-Hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-allylester

- 25 Zu einer Lösung von 1.62 ml (0.020 mol) 3-(R)-Hydroxypyrrolidin und 3.6 ml (0.024 mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 50 ml Dichlormethan wird bei 5°C eine Lösung von 2.3 ml (0.022 mol) Chlorameisensäureallylester in 5 ml Dichlormethan getropft. Nach 24stdg. Rühren bei Raumtemp. wird nacheinander jeweils 2 x mit je 40 ml Wasser, 1 N Essigsäure und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen erhält
30 man 3.0 g (0.0175 mol; 87.6%) der Titelverbindung als gelbes Öl. EI-MS: 171 (M⁺).

2. 7-{[4-(1-Allyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonyl-methoxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert.-butylester

5 Eine Lösung von 4.3 g (0.010 mol) 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, 2.2 g (0.0125 mol) 3-(R)-Hydroxy-pyrrolidin-1-carbonsäure-allylester und 3.3 g (0.0125 mol) Triphenylphosphin in 75 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C unter Stickstoffatmosphäre mit 2.0 ml (0.0125 mol) Azodicarbonsäurediethylester in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird
10 der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 8:2, 7:3, 6:4, 5:5). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen wird das Rohprodukt in Diethylether aufgenommen, vom unlöslichen Rückstand abfiltriert und eingedampft: 5.3 g (0.0091 mmol; 91.0%) zerfließende Kristalle. (+)-LSIMS: 579.9 (MH⁺).

15

3. 3-(S)-{4-[Ethoxycarbonyl-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-methyl]-phenoxy}-pyrrolidin-1-carbonsäure-allylester; Hydrochlorid

20 Eine Lösung von 5.3 g (0.0091 mol) 7-{[4-(1-Allyloxycarbonyl-pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonyl-methoxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert.-butylester in 100 ml Diethylether wird bei 5°C mit 75 ml etherischer HCl-Lösung versetzt und anschließend 5 h bei 5°C gerührt. Nach Eindampfen erhält man 5.0 g farbloses Öl, das als Rohprodukt ohne weitere Reinigungsschritte weiter umgesetzt werden kann. EI-MS: 480 (M⁺).

25

4. 3-(S)-{4-[(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-ethoxycarbonyl-methyl]-phenoxy}-pyrrolidin-1-carbonsäure-allylester; Hydrochlorid

30 Eine Lösung von 3.75 g (0.0073 mol) 3-(S)-{4-[Ethoxycarbonyl-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-methyl]-phenoxy}-pyrrolidin-1-carbonsäure-allylester-hydrochlorid und 2.11 g (0.0145 mol) 1H-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid

(Lit.: M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2497-2502) in 7.25 ml Dimethylformamid wird unter Stickstoffatmosphäre bei 5°C mit 10.2 ml (0.0580 mol) Diisopropylethylamin versetzt. Nach 24-stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird 4 x mit je 50 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O/CH₃CN 7:3, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 3.0 g (0.0054 mol; 74.0 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff mit Schmp. 80-83°C. (+)-FAB-MS: 523 (MH⁺).

Beispiel 6:

[2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-essigsäure-ethylester; Dihydrochlorid

1.50 g (0.0029 mol) 3-(S)-{4-[(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-ethoxycarbonyl-methyl]-phenoxy}-pyrrolidin-1-carbonsäure-allylester-hydrochlorid und 1.56 ml (0.0058 mol) Tributylzinhydrid in 300 ml Dichlormethan werden bei 5°C mit 333 mg (0.0003 mol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium versetzt und 3 h bei 5°C gerührt. Man extrahiert viermal mit 50 ml 0.1 N HCl, filtriert die vereinigten wäßrigen Lösungen und dampft ein: 1.37 g (0.0027 mol; 92.4%) farbloser Feststoff mit Schmp. >170°C (Zersetzung). (+)-FAB-MS: 439 (MH⁺).

Beispiel 7:

[2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-essigsäure; Dihydrochlorid

255 mg (0.0005 mol) [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester-dihydrochlorid werden in einer Mischung aus 10 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst und bei 5°C mit 2 ml 1 N NaOH-

Lösung versetzt. Nach 5-stdg. Rühren bei 5°C wird mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 9:1, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und
5 Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 75 mg (0.00016 mol; 31.0 %) der Titelverbindung als gelblichen Feststoff mit Schmp. 100-105°C. (+)-FAB-MS: 411 (MH⁺).

Beispiel 8:

10

[2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester-dihydrochlorid

Zu 0.65 g Acetimidssäureethylester-hydrochlorid (0.0052 mol) und 1.37 g [2-(Amino-
15 imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester-dihydrochlorid (0.0026 mol) in 60 ml Ethanol werden unter Stickstoff bei 5°C 2.9 ml (0.028 mol) Triethylamin getropft. Man rührt 2 Tage bei Raumtemperatur, dampft ein, löst den Rückstand in 20 ml Wasser, stellt mit 2 N HCl auf pH 3 ein und filtriert. Das Filtrat wird mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-
20 25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 8:2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 1.10 g (0.002 mol; 76.6 %) der Titelverbindung als gelblichen Feststoff mit Schmp. >130°C (Zersetzung). (+)-FAB-MS: 480 (MH⁺).

Beispiel 9:

[2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl}-essigsäure-dihydrochlorid

30 276 mg (0.0005 mol) [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-{4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl}-essigsäure-ethylester-dihydrochlorid werden in einer Mischung aus 20 ml Wasser und 20 ml Ethanol gelöst und bei

5°C mit 4 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach 5-stdg. Rühren bei 5°C wird mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 9:1, pH 3). Nach
5 Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 250 mg (0.00048 mol; 96.0 %) der Titelverbindung als gelblichen Feststoff (>180°C Zersetzung). (+)-FAB-MS: 452 (MH⁺).

Beispiele 10 und 11:

10

[4-(1-Allyl-pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-(2-carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-essigsäure-ethylester-hydrochlorid und (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-{4-[1-(5,5-dimethyl-3-oxo-cyclohex-1-enyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl}-essigsäure-ethylester-hydrochlorid

15

0.56 g (0.001 mol) 3-(S)-{4-[(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-ethoxycarbonyl-methyl]-phenoxy}-pyrrolidin-1-carbonsäure-allylester-hydrochlorid und 1.40 g (0.010 mol) 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion in 50 ml Tetrahydrofuran werden bei 5°C mit 240 mg (0.0002 mol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium versetzt und 72 h
20 bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft ein, löst den Rückstand in 50 ml Wasser, schüttelt zweimal mit je 50 ml Essigsäureethylester aus, filtriert und dampft ein. Der Rückstand wird in 50 ml Wasser aufgenommen, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 8:2, pH 3; H₂O/CH₃CN 7:3, pH 3). Nach Einengen der
25 entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 98 mg (0.0002 mol; 20.0 %) [4-(1-Allyl-pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-(2-carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-essigsäure-ethylester-hydrochlorid als gelbes Öl [EI-MS: 478 (M⁺)] und 230 mg (0.0004 mol; 40.0 %) (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-{4-[1-(5,5-dimethyl-3-oxo-cyclohex-1-enyl)-pyrrolidin-
30 3-(S)-yloxy]-phenyl}-essigsäure-ethylester-hydrochlorid als weißen Feststoff mit Schmp. >160°C (Zersetzung). [(+)-FAB-MS: 561 (MH⁺)].

Beispiel 12:

(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-{4-[1-(5,5-dimethyl-3-oxo-cyclohex-1-enyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl}-essigsäure-hydrochlorid

5

150 mg (0.00025 mol) (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-{4-[1-(5,5-dimethyl-3-oxo-cyclohex-1-enyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl}-essigsäure-ethyl-
ester-hydrochlorid werden in einer Mischung aus 10 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst
und bei 5°C mit 1 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach 3-stdg. Rühren bei 5°C wird mit
10 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Wasser
gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule,
15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 8:2, pH 3). Nach
Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr)
erhält man 60 mg (0.00011 mol; 42.2 %) der Titelverbindung als gelblichen Feststoff mit
15 Schmp. 175-178°C (> 190°C Zersetzung). (+)-FAB-MS: 533 (MH⁺).

Beispiel 13:

4-{4-[(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yloxy)-ethoxycarbonyl-
20 methyl]-phenoxy}-piperidin-1-carbonsäure-allylester: Hydrochlorid

1. 4-Hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-allylester

Zu einer Lösung von 10.1 g (0.100 mol) 4-Hydroxypiperidin und 18.0 ml (0.120
25 mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 200 ml Dichlormethan wird bei 5°C
eine Lösung von 11.7 ml (0.110 mol) Chlorameisensäureallylester in 20 ml
Dichlormethan getropft. Nach 48stdg. Rühren bei Raumtemp. wird nacheinander
jeweils 2 x mit je 400 ml Wasser, 1 N Essigsäure und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen erhält
30 man 18.5 g (0.0999 mol; 99.9 %) der Titelverbindung als gelbes Öl. EI-MS: 185
(M⁺).

2. 7-{{4-(1-Allyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl}-ethoxycarbonyl-methoxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert.-butylester

Unter Stickstoff wird eine Lösung von 8.5 g (0.020 mol) 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, 4.6 g (0.025 mol) 4-Hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-allylester und 6.6 g (0.025 mol) Triphenylphosphin in 150 ml Tetrahydrofuran bei 5°C mit 4.0 ml (0.025 mol) Azodicarbonsäurediethylester in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 8:2, 7:3, 6:4, 5:5). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 10.8 g (0.018 mmol; 90.0%) der Titelverbindung als farbloses Öl. (+)-FAB-MS: 595 (MH⁺).

3. 4-{{4-[Ethoxycarbonyl-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-methyl]-phenoxy}-piperidin-1-carbonsäure-allylester; Hydrochlorid

Eine Lösung von 10.8 g (0.018 mol) 7-{{4-(1-Allyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl}-ethoxycarbonyl-methoxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert.-butylester in 100 ml Diethylether wird bei 5°C mit 100 ml etherischer HCl-Lösung versetzt und anschließend 7 h bei 5°C gerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wird abfiltriert und getrocknet: 6.7 g (0.0126 mmol; 70.1%); Schmp. 132°C.

4. 4-{{4-[(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-ethoxycarbonyl-methyl]-phenoxy}-piperidin-1-carbonsäure-allylester; Hydrochlorid

Eine Lösung von 2.90 g (0.005 mol) 4-{{4-[Ethoxycarbonyl-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-methyl]-phenoxy}-piperidin-1-carbonsäure-allylester-hydrochlorid und 1.50 g (0.010 mol) 1H-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (Lit.: M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2497-2502) in 5 ml Dimethylformamid wird unter Stickstoffatmosphäre bei 5°C mit 5.1 ml (0.029 mol) Diispropylethylamin versetzt. Nach 24-stdg. Rühren bei Raumtemperatur

wird 4 x mit je 25 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird in 25 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 7:3, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 2.70 g (0.0047 mol; 94.0 %) der Titelverbindung als farbloses Öl. (+)-FAB-MS: 537 (MH⁺).

Beispiel 14:

10 (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure-ethylester; Dihydrochlorid

3.30 g (0.0057 mol) 4-{4-[(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-ethoxycarbonyl-methyl]-phenoxy}-piperidin-1-carbonsäure-allylester-hydrochlorid und
15 3.10 ml (0.0114 mol) Tributylzinnhydrid in 200 ml Dichlormethan werden bei 5°C mit 655 mg (10 mol%) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium versetzt und 5 h bei 5°C gerührt. Man extrahiert viermal mit 100 ml 0.1 N HCl, filtriert die vereinigten wäßrigen Lösungen, dampft ein, digeriert den Rückstand mit wenig Diethylether, filtriert und trocknet. Man erhält 2.40 g gelben Feststoff (0.0046 mol; 80.1%) mit Schmp. 130°C.
20 (+)-FAB-MS: 453 (MH⁺).

Beispiel 15:

25 (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure; Dihydrochlorid

0.53 g (0.001 mol) (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester-dihydrochlorid werden in einer Mischung aus 15 ml Wasser und 15 ml Ethanol gelöst und bei 5°C mit 4 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach 4stdg. Rühren bei 5°C wird mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 9:1, pH 3). Nach Einengen

der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10^{-2} Torr) erhält man 0.44 g (0.00088 mol; 88.5 %) der Titelverbindung als hellgelben Feststoff mit Schmp. $> 157^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung). (+)-FAB-MS: 425 (MH^+).

5 **Beispiel 16:**

(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester-dihydrochlorid

10 Zu 0.50 g Acetimidsäureethylester-hydrochlorid (0.004 mol) und 1.05 g (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester-dihydrochlorid (0.002 mol) in 50 ml Ethanol werden unter Stickstoff bei 5°C 2.2 ml (0.016 mol) Triethylamin getropft. Man rührt 2 Tage bei Raumtemperatur, dampft ein, löst den Rückstand in 20 ml Wasser, stellt mit 2 N HCl auf pH 3 ein und fil-

15 triert. Das Filtrat wird mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25 μm) chromatographiert (Laufmittel: H_2O , pH 3; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 8:2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10^{-2} Torr) erhält man 0.60 g (0.0011 mol; 53.0 %) der Titelverbindung als helles, erstarrtes Öl. (+)-FAB-MS: 494 (MH^+).

20

Beispiel 17:

(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure-dihydrochlorid

25

280 mg (0.0005 mol) (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-{4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäure-ethylester-dihydrochlorid werden in einer Mischung aus 15 ml Wasser und 15 ml Ethanol gelöst und bei 5°C mit 2 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach 5-stdg. Rühren bei 5°C wird mit 2 N HCl auf pH 3

30 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25 μm) chromatographiert (Laufmittel: H_2O , pH 3; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 8:2, pH 3). Nach Einengen der

entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10^{-2} Torr) erhält man 200 mg (0.00037 mol; 74.3 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff mit Schmp. 162°C (Zersetzung). (+)-FAB-MS: 466 (MH^+).

5 **Beispiel 18:**

(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-{4-[1-(1-imino-propyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester-dihydrochlorid

10 1. Propionimidsäureethylester-hydrochlorid

7.10 ml Propionitril (0.100 mol) und 5.8 ml Ethanol (0.100 mol) werden in 10 ml Diethylether gelöst und bei 5°C bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 24-stdg. Stehen bei Raumtemperatur wird eingedampft, 4 x mit je
15 25 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der feste Rückstand wird mit Diethylether verrieben, filtriert und im Vakuum getrocknet: 10.6 g (0.077 mol; 77.0 %) weißer Feststoff mit Schmp. $96-99^{\circ}\text{C}$. EI-MS: 101 (M^+).

20 2. (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-{4-[1-(1-imino-propyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-essigsäureethylester-dihydrochlorid

Zu 0.55 g Propionimidsäureethylester-hydrochlorid (0.004 mol) und 1.05 g (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester-dihydrochlorid (0.002 mol) in 40 ml Ethanol werden
25 unter Stickstoff bei 5°C 2.2 ml (0.016 mol) Triethylamin getropft. Man rührt 3 Tage bei Raumtemperatur, dampft ein, löst den Rückstand in 20 ml Wasser, stellt mit 2 N HCl auf pH 3 ein und filtriert. Das Filtrat wird mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, $15-25\mu\text{m}$) chromatographiert (Laufmittel: H_2O , pH 3; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 8:2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und
30 Trocknen im Vakuum (10^{-2} Torr) erhält man 0.61 g (0.0011 mol; 52.5 %) der Titelverbindung als farblosen Feststoff mit Schmp. $64-66^{\circ}\text{C}$ (ab 120°C Zersetzung). (+)-FAB-MS: 508 (MH^+).

Beispiel 19:

(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-(4-{1-[1-imino-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-piperidin-4-yloxy}-phenyl)-essigsäureethylester-dihydrochlorid

5

1. 4-Methoxy-benzimidssäureethylester-hydrochlorid

6.70 g 4-Methoxybenzonitril (0.050 mol) und 2.9 ml Ethanol (0.050 mol) werden in einer Mischung aus 20 ml Diethylether und 20 ml Dichlormethan gelöst und auf 5°C abgekühlt. Nach Einleitung von trockenem Chlorwasserstoff bis zur Sättigung läßt man 24 h bei Raumtemperatur stehen, dampft ein, verreibt den festen Rückstand mit Diethylether, filtriert und trocknet im Vakuum: 10.0g (0.0464 mol; 92.7%) hellfleischfarbener Feststoff mit Schmp 130-132°C. EI-MS: 179 (M⁺).

15 2. (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-(4-{1-[1-imino-(4-methoxyphenyl)-methyl]-piperidin-4-yloxy}-phenyl)-essigsäureethylester-dihydrochlorid

Zu 0.86 g (0.004 mol) und 1.05 g (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester-dihydrochlorid (0.002 mol) in 40 ml Ethanol werden unter Stickstoff bei 5°C 2.2 ml (0.016 mol) Triethylamin getropft. Man rührt 5 Tage bei Raumtemperatur, dampft ein, löst den Rückstand in 20 ml Wasser, stellt mit 2 N HCl auf pH 3 ein und filtriert. Das Filtrat wird mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 9:1, pH 3; H₂O/CH₃CN 8:2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 0.76 g (0.0012 mol; 57.7 %) der Titelverbindung als farblosen Feststoff mit Schmp. 165°C. (+)-FAB-MS: 586 (MH⁺).

25

Beispiel 20:

(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-(4-{1-[1-imino-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-piperidin-4-yloxy}-phenyl)-essigsäure-dihydrochlorid

5

760 mg (0.0011 mol) (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-(4-{1-[1-imino-(4-methoxyphenyl)-methyl]-piperidin-4-yloxy}-phenyl)-essigsäure-ethylester-dihydrochlorid werden in einer Mischung aus 30 ml Wasser und 30 ml Ethanol gelöst und bei 5°C mit 4.4 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach 5-stdg. Rühren bei 5°C wird mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 8:2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 500 mg (0.00079 mol; 72.1 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff mit Schmp. 223°C. (+)-LSIMS: 558.2 (MH⁺).

15

Beispiel 21:

(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure-ethyl-ester-hydrochlorid

20

1. 7-[Ethoxycarbonyl-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

25

Eine Lösung von 2.60 g (0.006 mol) 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, 0.71 ml (0.0075 mol) Tetrahydro-4-H-pyran-4-ol und 3.8 g (0.015 mol) Triphenylphosphin in 60 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C mit 2.36 ml (0.015 mol) Azodicarbonsäure-diethylester versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9:1, 8:2, 7:3). Nach Einengen der entsprechenden

30

Säulenfraktionen erhält man 1.8 g (0.0035 mmol; 58.3%) der Titelverbindung als farbloses Öl. EI-MS: 511 (M^+).

2. [(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-7-yloxy)]-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 1.30 g (0.0025 mol) 7-{Ethoxycarbonyl-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-methoxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester in 50 ml Diethylether wird bei 5°C mit 50 ml etherischer HCl-Lösung versetzt, 5 h bei 5°C gerührt und eingedampft: Ausbeute: 1.11 g (0.0024 mol; 99.1%) wachsartiger gelber Feststoff. (+)-FAB-MS: 412 (MH^+).

3. (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure-ethylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 1.30 g (0.0029 mol) [(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-7-yloxy)]-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester-hydrochlorid und 0.85 g (0.0058 mol) 1H-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (Lit.: M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2497-2502) in 2 ml N,N-Dimethylformamid wird bei 5°C mit 4.0 ml (0.023 mol) Diispropylethylamin versetzt. Nach 24stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird 4 x mit je 25 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird in 25 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25 μ m) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃OH 8:2, pH 3; H₂O/CH₃OH 6:4, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen i. Vak. (10^{-2} Torr) erhält man 0.60 g (0.0026 mol; 42.2 %) der Titelverbindung als hellgelben Feststoff mit Schmp. 95°C. (+)-FAB-MS: 454 (MH^+).

Beispiel 22:

(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure-hydrochlorid

5

0.60 g (0.0013 mol) (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure-ethylester-hydrochlorid werden in einer Mischung aus 20 ml Wasser und 20 ml Ethanol gelöst und bei 5°C mit 5.2 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach 5-stdg. Rühren bei 5°C wird mit 2 N HCl auf pH 3
10 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 8:2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 0.15 g (0.00032 mol; 25.0 %) der Titelverbindung als hellgelben Feststoff mit Schmp.
15 112°C (Zersetzung). (+)-FAB-MS: 426 (MH⁺).

Beispiel 23:

[4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-(2-carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-essigsäure-ethylester-hydrochlorid

20

1. 1-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethanone

Zu einer Lösung von 5.60 g (0.050 mol) 4-Hydroxy-piperidin in 100 ml Methanol
25 werden bei 5°C 18.8 ml (0.200 mol) Essigsäureanhydrid getropft. Man rührt 72 h bei Raumtemperatur, dampft ein und kristallisiert das Rohprodukt aus Diethylether um: 4.10 g (0.029 mol; 58.0 %) weißer Feststoff mit Schmp. 70-73°C. EI-MS: 143 (M⁺).

2. 7-{[4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonyl-methoxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 1.71 g (0.004 mol) 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, 0.63 g (0.0044 mol) 1-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethanone und 1.2 g (0.0044 mol) Triphenylphosphin in 100 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C unter Stickstoff mit 0.70 ml (0.0044 mol) Azodicarbonsäurediethylester in 8 ml Tetrahydrofuran versetzt und 120 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 1:1, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9; Essigester). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 2.00 g (0.0362 mmol; 90.5%) der Titelverbindung als farblosen wachsartigen Feststoff. (+)-FAB-MS: 553 (MH⁺).

3. [4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäureethylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 2.00 g (0.0036 mol) 7-{[4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonyl-methoxy}-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester in 50 ml Ethanol wird bei 5°C mit 50 ml etherischer HCl-Lösung versetzt, 5 h bei 5°C gerührt und eingedampft: Ausbeute: 1.70 g (0.0035 mol; 97.2 %) gelbes Öl. (+)-FAB-MS: 453 (MH⁺).

4. [4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-(2-carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-essigsäure-ethylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 1.70 g (0.0035 mol) [4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäureethylester-hydrochlorid und 1.03 g (0.0070 mol) 1H-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (Lit.: M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2497-2502) in 3.5 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Stickstoff bei 5°C mit 4.9 ml (0.028 mol) Diisopropylethylamin versetzt. Nach 48stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird 4 x

mit je 25 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird in 25 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25 μ m) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃OH 7:3, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen i. Vak. (10⁻² Torr) erhält man 0.80 g (0.0015 mol; 43.0 %)
5 der Titelverbindung als gelben Feststoff mit Schmp. 103°C (Zersetzung). (+)-FAB-MS: 495 (MH⁺).

Beispiel 24:

10

[4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-(2-carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-7-yloxy)-essigsäure-hydrochlorid

0.80 g (0.0015 mol) [4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-(2-carbamimidoyl-1,2,3,4-
15 tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-essigsäure-ethylester-hydrochlorid werden in einer Mischung aus 15 ml Wasser und 15 ml Ethanol gelöst und bei 5°C mit 6 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach 5-stdg. Rühren bei 5°C wird mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser/Acetonitril 8:2 gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25 μ m) chromato-
20 graphiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 8:2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 0.40 g (0.0008 mol; 53.0 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff mit Schmp. 102°C (>180°C Zersetzung). (+)-FAB-MS: 467 (MH⁺).

Beispiel 25:**(2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-(4-hydroxy-phenyl)-essigsäure-ethylester-hydrochlorid**

5

1. (4-Benzyloxy-phenyl)-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäure-ethylester-hydrochlorid

10 5.20 g (0.010 mol) 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester werden in einer Mischung aus 50 ml Ethanol und 50 ml Dichlormethan gelöst, die klare Lösung bei 5°C mit 20 ml etherischer HCl-Lösung versetzt, 2 h bei 5°C und anschließend 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft ein, verreibt den festen, farblosen Rückstand mit Ether, filtriert und trocknet: 4.19 g (0.0092 mmol; 92.3%); Schmp. 149-152°C.

15

2. (4-Hydroxy-phenyl)-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäure-ethylester-hydrochlorid

20 3.50 g (0.0077 mol) (4-Benzyloxy-phenyl)-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäure-ethylester-hydrochlorid werden in 100 ml Ethanol gelöst und in Gegenwart von 1.0 g Palladium/Kohle (10%) unter Normaldruck 3 h bei Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 185 ml Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert, und eingedampft. Das ölige Rohprodukt (3.70 g) wird ohne weitere Reinigungsschritte weiter umgesetzt. (+)-FAB-MS: 328 (MH⁺).

25

3. (2-Carbamimidoyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)-(4-hydroxy-phenyl)-essigsäure-ethylester-hydrochlorid

30 Eine Lösung von 3.70 g (Rohprodukt) (4-Hydroxy-phenyl)-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäure-ethylester-hydrochlorid und 2.64 g (0.018 mol) 1H-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (Lit.: M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2497-2502) in 6 ml Dimethylformamid wird

unter Stickstoff bei 5°C mit 6.3 ml (0.036 mol) Diispropylethylamin versetzt. Nach 48stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird 4 x mit je 25 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird in 25 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15-25µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃OH 1:1, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen i. Vak. (10⁻² Torr) erhält man 1.80 g (0.0044 mol; 57.6 % über zwei Stufen) der Titelverbindung als farblosen Feststoff mit Schm. 196°C (Zersetzung). (+)-FAB-MS: 370 (MH⁺).

10

Beispiel 26:

Pharmakologische Versuchsbeschreibung

15 Plasmagewinnung

Neun Teile frisches Blut gesunder Spender werden mit einem Teil Natriumcitratlösung (0.11 Mol/l) gemischt und bei ca. 3000 U/min 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Das Plasma wird abpipettiert und kann bei Raumtemperatur ca. 8 h
20 aufbewahrt werden.

Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT)

100 µl Citratplasma und 100 µl APTT-Reagenz (Diagnostica Stago / Boehringer
25 Mannheim GmbH; enthält Lyophilisat Cephalin mit mikrokristallinem Kieselguraktivator) werden zusammen mit 10 µl Dimethylsulfoxid (DMSO) oder 10 µl einer Lösung der Wirksubstanz in DMSO in einem Kugelkoagulometer (KC10 der Fa. Amelung) 3 Minuten bei 37°C inkubiert. Mit Zugabe von 100 µl 0.025 M Calciumchlorid-Lösung wird eine Stoppuhr gestartet und der Zeitpunkt bis zum Eintritt der Gerinnung
30 bestimmt. Die APTT beträgt bei den Kontrollmessungen ca. 28 -35 Sekunden und wird durch Wirksubstanzen verlängert. Sofern bei den Messungen nach 5 Minuten keine Gerinnung eintrat, wurde der Versuch gestoppt (>300).

In Tabelle 1 sind die gemessenen APTT-Zeiten in Sekunden als Differenz zur Kontrolle angegeben. Die Konzentrationen der Wirksubstanzen betrugen im Endvolumen 100 μM (APTT100), 10 μM (APTT10), 1 μM (APTT1).

5 Thrombinzeit

200 μl Citratplasma werden in einem Kugelkoagulometer (KC10 der Fa. Amelung) 2 Minuten bei 37°C inkubiert. Zu 190 μl vortemperiertem Thrombin-Reagenz (Boehringer Mannheim GmbH; enthält ca. 3 U/ml Pferdethrombin und 0.0125 M Ca^{++}) gibt man 10 μl Dimethylsulfoxid (DMSO) oder eine Lösung der Wirksubstanz in DMSO. Mit Zugabe dieser 200 μl Lösung zum Plasma wird eine Stoppuhr gestartet und der Zeitpunkt bis zum Eintritt der Gerinnung bestimmt. Die Thrombinzeit beträgt bei den Kontrollmessungen ca. 24 Sekunden und wird durch Wirksubstanzen verlängert. Sofern bei den Messungen nach 5 Minuten keine Gerinnung eintrat, wurde der Versuch gestoppt (>300).

In Tabelle 1 sind die gemessenen Thrombinzeiten in Sekunden als Differenz zur Kontrolle angegeben. Die Konzentrationen der Wirksubstanzen betrugen im Endvolumen 500 μM (TT500).

20 Inhibitionskonstanten

Die kinetischen Messungen wurden in 0.2 M Kochsalz und 0.5 % Polyethylenglycol 6000 enthaltendem 0.1 M Phosphatpuffer (Herstellung siehe unten) bei pH 7.5 und 25°C in Polystyrol-Halbmikroküvetten in einem Gesamtvolumen von 1 ml durchgeführt. Die Reaktionen wurden durch Zugabe von Enzym zu vorinkubierten Lösungen, die entweder Dimethylsulfoxid (Kontrolle) oder Lösungen der Testsubstanz in DMSO (Inhibitor-Stocklösungen: 10 mM in DMSO) enthielten, gestartet. Die Zunahme der Extinktion bei 405 nm als Folge der Freisetzung von 4-Nitroanilin aus dem Substrat wurde photometrisch über einen Zeitraum von 12 Minuten verfolgt. Im Abstand von 20 Sekunden wurden Meßwerte (Extinktion vs. Zeit) ermittelt und diese Daten per Computer gespeichert.

Zur Bestimmung der Inhibitionskonstanten K_i wurde wie folgt vorgegangen: Die Geschwindigkeiten V_0 (Extinktionsänderung pro Sekunde; Messungen ohne Inhibitor) und V_i (Extinktionsänderung pro Sekunde; Messungen mit Inhibitor) wurden durch lineare Regression bestimmt, wobei nur die Meßpunkte berücksichtigt wurden, bei der sich die Substratkonzentration um weniger als 15% verringerte. Aus einer Meßreihe (konstante Inhibitorkonzentration, variable Substratkonzentrationen) bestimmte man K_M und V_{MAX} durch nichtlinearen Fit auf die Gleichung

$$V = \frac{V_{\max} * [S]}{[S] + K_M}$$

10

Aus den gesamten Meßreihen mit 16 Datensätzen (Messungen bei 4 verschiedene Substratkonzentrationen und jeweils 4 verschiedenen Inhibitorkonzentrationen) erhält man den K_i -Wert durch nichtlineare Regression aus der Gleichung

$$V_i = \frac{V_{\max} * [S]}{K_M * (1 + [I] / K_i) + [S]}$$

15

wobei V_{Max} die maximale Geschwindigkeit in Abwesenheit eines Inhibitors, K_M die Michaliskonstante und $[S]$ die Substratkonzentration bedeuten.

20 In Tabelle 1 sind die gemessenen K_i -Werte in $[\mu M]$ angegeben. Der Eintrag $K_i = 999$ bedeutet, daß das entsprechende Enzym nicht gehemmt wird.

FXa:

25 Stocklösung: 990 μl Phosphatpuffer-Lösung (Herstellung siehe unten) wurden mit 10 μl humanem Faktor Xa (Boehringer Mannheim GmbH; 10 U; Suspension) versetzt und auf Eis maximal 4 Stunden gelagert. Zur Messung werden 850 μl Phosphatpuffer mit 100 μl Substrat [N-Methoxycarbonyl-(D)-norleucyl-glycyl-(L)-arginin-4-nitroanilin-Acetat; Chromozym X; Boehringer Mannheim GmbH; verwendete Substratkonzentrationen 800,

600, 400 und 200 μM ; K_M 400 μM] und 25 μl Inhibitor-Lösung oder 25 μl DMSO (Kontrolle) im Photometer thermostatiert (25°C). Durch Zugabe von 25 μl Stocklösung wird die Reaktion gestartet.

5 Herstellung der 0.1M Phosphatpuffer-Lösung (pH 7.5, 0.2 M NaCl):

8.90 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 5.84 g NaCl und 2.50 g Polyethylenglykol 6000 werden in 400 ml destilliertem Wasser gelöst und mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt (Lösung I). 1.36 g KH_2PO_4 , 1.17 g NaCl und 0.50 g Polyethylenglykol
10 6000 werden in 80 ml destilliertem Wasser gelöst und mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 100 ml aufgefüllt (Lösung II). Dann gibt man soviel Lösung II (ca. 85 ml) zu Lösung I bis der pH-Wert 7.5 beträgt. Die Pufferlösung wird stets frisch hergestellt (bei Lagerung im Kühlschrank bei 4°C maximal 10 Tage haltbar).

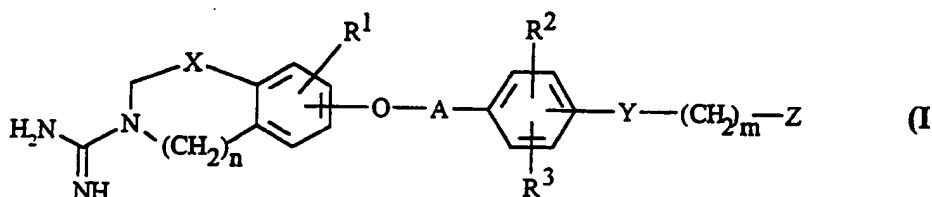
15

Tabelle 1: Pharmakologische Daten ausgewählter Beispielverbindungen

Beispiel Nr.	Ki (fXa)	APTT 100	APTT 10	APTT 1	TT500
1	0.028	> 300	91	19	106
5	0.2	26	6	2	19
6	0.4	106	21	2	57
11	0.2	111	22	4	76
16	0.03	277	83	16	107

Patentansprüche

5 1. Verbindungen der Formel I



10

in der

15

R^1 , R^2 , R^3 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Hydroxyalkylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Alkynylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Aralkyloxygruppe, eine Alkenyloxygruppe, eine Alkinyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylgruppe, eine Alkinyloxycarbonylgruppe, eine Carboxyalkylgruppe, eine Alkyloxycarbonylalkylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylalkylgruppe oder eine Alkinyloxycarbonylalkylgruppe bedeuten,

20

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe bedeutet, die gewünschtenfalls mit Substituenten wie Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxycarbonylgruppen oder Halogenatomen versehen ist;

25

X eine Einfachbindung, eine Alkylen- oder Alkylenoxygruppe bedeutet;

Y eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom oder eine Carbonylgruppe sein kann;

5 Z ein gesättigtes oder ungesättigtes, gegebenenfalls substituiertes, hetero-
cyclisches oder carbocyclisches Ringsystem, eine gegebenenfalls substi-
tuierte Aminogruppe, eine Hydroxylgruppe, eine Carboxylgruppe, eine
Alkoxycarbonylgruppe oder eine Alkylgruppe bedeutet;

n 1 oder 2 bedeutet und

10 m eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 bedeutet,

sowie Hydrate, Solvate, physiologisch verträgliche Salze davon und optische
Isomere.

15 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

in der

20 R¹ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine
Benzyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Methoxycarbonyl- oder
eine Ethoxycarbonylgruppe bedeutet;

25 R², R³ gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-
gruppe, eine Methoxygruppe, eine Benzyloxygruppe, eine Carboxyl-
gruppe, eine Carboxymethylgruppe, eine Carboxyethylgruppe, eine
Carboxymethyloxygruppe, eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylgruppe,
eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylmethylgruppe, eine Methoxy- oder
Ethoxycarbonylethylgruppe, eine Methoxycarbonylmethyloxy- oder
Ethoxycarbonylmethyloxygruppe bedeuten;

30 A eine Methylengruppe bedeutet, die gegebenenfalls mit einer Carboxyl-,
Carboxymethyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl-
oder Hydroxymethylgruppe substituiert sein kann;

X eine Einfachbindung, eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe oder das Fragment $-\text{CH}_2-\text{O}-$ bedeutet;

Y ein Sauerstoffatom bedeutet;

5

Z einen 4-Tetrahydropyranylrest, einen 2-Tetrahydrofuranylrest, einen 3-Tetrahydrofuranylrest, eine Aminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Ethoxycarbonylgruppe, eine Guanidinogruppe, eine freie oder gegebenenfalls ethylenverbrückte Amidinogruppe, einen 4-Imidazolylrest, einen in 2-Stellung imino- oder ethoxycarbonylimino-substituierten 5-Hexahydropyrimidinrest bedeutet, oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 2-Pyrrolidinyrest oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 3-Pyrrolidinyrest oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 4-Piperidinyrest bedeutet, wobei der Substituent eine Amidinogruppe, eine Formimidoylgruppe, eine Acetimidoylgruppe, eine Ethylimidoylgruppe, eine *n*-Butylimidoylgruppe, eine Cyclopropylimidoylgruppe, eine N-Methylacetimidoylgruppe, eine Benzimidoylgruppe, eine Acetylgruppe oder eine N,N-Dimethylamino-carbonylgruppe sein kann;

15

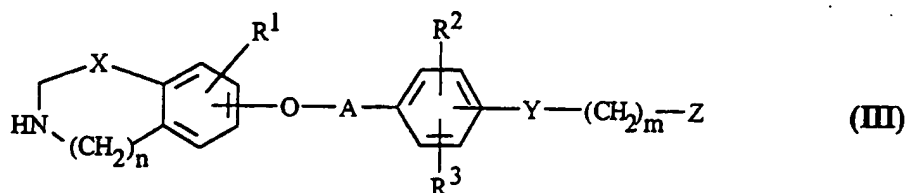
20

n 1 oder 2 und

m 0, 1, 2 oder 3 sein kann.

25

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III



in der

5 R¹-R³, A, X, Y, Z, n und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Guanylierungsreagenz wie beispielsweise 1H-Pyrazol-1-carboxamidin oder S-Methylthioharnstoff in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Toluol bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei 0 bis 30°C in Gegenwart einer Hilfsbase wie z. B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin zur Reaktion bringt und die erhaltenen Verbindungen gewünschtenfalls
10 in ihre Hydrate, Solvate, physiologisch verträgliche Salze oder optische Isomeren unterführt.

4. Pharmazeutische Zielsetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

15

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln mit antithromboembolischer Wirkung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/03679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D401/12 A61K31/47 C07D405/12 C07D217/06 C07D403/12
C07D413/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 540 051 (DAIICHI SEIYAKU CO) 5 May 1993 cited in the application see claims ---	1-5
A	J. MED. CHEM., vol. 37, 1994, pages 1200-1207, XP002020157 NAGAHARA ET AL.: "Dibasic (Amidinoaryl)propanoic Acid Derivatives..." cited in the application see the whole document ---	1-5
A	EP,A,0 528 369 (THOMAE GMBH DR K) 24 February 1993 see example 11 -----	1-5



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 1996

Date of mailing of the international search report

20.12.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 96/03679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0540051	05-05-93	AT-T- 136293	15-04-96
		AU-B- 666137	01-02-96
		AU-A- 2747092	06-05-93
		CA-A- 2081836	01-05-93
		DE-D- 69209615	09-05-96
		ES-T- 2088073	01-08-96
		FI-A- 924932	01-05-93
		HR-A- 921147	31-10-95
		HU-A- 65890	28-07-94
		JP-A- 5208946	20-08-93
		NZ-A- 244936	26-05-95
		PL-B- 170312	29-11-96
		US-A- 5576343	19-11-96
		ZA-A- 9208276	06-05-93
EP-A-0528369	24-02-93	DE-A- 4127404	25-02-93
		AU-B- 654372	03-11-94
		AU-A- 2111992	25-02-93
		CA-A- 2076311	20-02-93
		JP-A- 6025227	01-02-94
		NZ-A- 243991	27-04-95
		US-A- 5455348	03-10-95
		ZA-A- 9206205	18-02-94

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D401/12 A61K31/47 C07D405/12 C07D217/06 C07D403/12
C07D413/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 540 051 (DAIICHI SEIYAKU CO) 5.Mai 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe die Ansprüche ---	1-5
A	J. MED. CHEM., Bd. 37, 1994, Seiten 1200-1207, XP002020157 NAGAHARA ET AL.: "Dibasic (Amidinoaryl)propanoic Acid Derivatives..." in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-5
A	EP,A,0 528 369 (THOMAE GMBH DR K) 24.Februar 1993 siehe Beispiel 11 -----	1-5

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3.Dezember 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20.12.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Steendijk, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/03679

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0540051	05-05-93	AT-T- 136293	15-04-96
		AU-B- 666137	01-02-96
		AU-A- 2747092	06-05-93
		CA-A- 2081836	01-05-93
		DE-D- 69209615	09-05-96
		ES-T- 2088073	01-08-96
		FI-A- 924932	01-05-93
		HR-A- 921147	31-10-95
		HU-A- 65890	28-07-94
		JP-A- 5208946	20-08-93
		NZ-A- 244936	26-05-95
		PL-B- 170312	29-11-96
		US-A- 5576343	19-11-96
		ZA-A- 9208276	06-05-93
EP-A-0528369	24-02-93	DE-A- 4127404	25-02-93
		AU-B- 654372	03-11-94
		AU-A- 2111992	25-02-93
		CA-A- 2076311	20-02-93
		JP-A- 6025227	01-02-94
		NZ-A- 243991	27-04-95
		US-A- 5455348	03-10-95
		ZA-A- 9206205	18-02-94